Aus der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *H. Ludwig*
Arbeit unter Leitung von PD Dr. *A. Walser*

Die Tagesschwankung der J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel
vorgelegt von *Hans Rudolf Jenzer*
von Basel und Thunstetten (Kt. Bern)

1962

Druck: National-Zeitung AG, Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. med. H. Ludwig

Tag der Promotion 30. Januar 1962

Aus der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *H. Ludwig*
Arbeit unter Leitung von PD Dr. *A. Walser*

Die Tagesschwankung der J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel
vorgelegt von *Hans Rudolf Jenzer*
von Basel und Thunstetten (Kt. Bern)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1962

Druck: National-Zeitung AG, Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0097

Die Frage, ob die menschliche Schilddrüsenfunktion einer täglichen Schwankung unterworfen sei, wurde bereits von zahlreichen Autoren (1, 2, 3, 4, 5) bearbeitet. Während *Tingley* et al. (1) und *Schatz* et al. (2) auf Grund von Bestimmungen des proteingebundenen Jodes (PBI) die Existenz solcher Tagesrhythmen ablehnten, ergaben die Versuche von *Auerbach* (6) charakteristische tägliche Schwankungen des PBI. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Frage der Tagesschwankung durch Untersuchungen mit radioaktivem Jod^{131} (RAI) zu ergänzen.

Der Nachweis einer täglichen Schwankung der Schilddrüsenfunktion ist deshalb von Interesse, weil es feststeht, daß die Nebennierenrinde eine Tagesschwankung hat. Die Bedeutung der Tagesschwankung der Nebennierenrinde ist nicht bekannt. Die Aktivität der Nebennierenrinde zeigt ein Maximum zwischen 08.00 und 10.00 Uhr und ein Minimum zwischen 22.00 und 24.00 Uhr (10, 11, 12). *Perry* (13) konnte im Tierversuch, *Kuhl und Ziff* (14) am Menschen eine Verminderung der J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse nach Verabreichung von ACTH und Cortison feststellen. Einen ähnlichen hemmenden Effekt auf die Schilddrüsenfunktion konnte *Heiger* (5) an Hand von PBI-Bestimmungen nachweisen. Es wird heute angenommen, daß die wechselseitigen Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Schilddrüse durch den Hypophysenvorderlappen vermittelt werden ohne direkte Beeinflussung der Thyreoidea durch Nebennierenhormone. Auch sollen die beiden glandotropen Hormone ACTH und TSH von den gleichen Zellen gebildet werden (15). Aus diesen Tatsachen könnte man ableiten, daß ein wirklich vorhandener täglicher Rhythmus der Schilddrüsenaktion ebenso wie derjenige der Nebennierenrinde von der Hypophyse selbst ausgehen müßte.

Die Untersuchungen beschränkten sich bei den meisten Autoren darauf, bei normalen jugendlichen männlichen Versuchspersonen die Konzentration des proteingebundenen Jodes zu verschiedenen Tageszeiten zu bestimmen. *Tingley* et al. (1) bestimmten das PBI zu dreien Malen zwischen 07.00 und 17.00 Uhr, ohne allerdings signifikante Differenzen nachweisen zu können. *Volpé* et al. (4), die den Einfluß von psychischen Streßsituationen auf das Verhalten des PBI bei gesunden Jugendlichen untersuchten, konnten wohl die Existenz kleinerer Schwankungen des PBI, die außerhalb des technischen Fehlers dieses Tests lagen, nachweisen; der Grad und die Höhe dieser Schwankungen differierten aber sehr stark von Person zu Person und zeigten keine Abhängigkeit von den normalen täglichen körperlichen und seelischen Belastungen. Auch *Volpé und Schatz* (2) konnten bei 7 gesunden Probanden an Hand von PBI-Bestimmungen um 08.30, 13.30, 17.30 und 03.30 Uhr kleinere Schwankungen innerhalb dieser Zeiten feststellen, die aber keinem bestimmten Zyklus folgten und keine statistische Signifikanz aufwiesen. Dagegen konnte *Heiger* (5) die Existenz von Schwankungen des PBI nachweisen; diese zeigten bei jedem Probanden eine gewisse Konstanz, differierten aber von Versuchsperson zu Versuchsperson. Schließlich konnte *Auerbach* (6) an 10 Probanden den Beweis statistisch signifikanter Schwankungen erbringen. Die Bestim-

mungen um 07.30, 12.30, 18.30 und 23.30 Uhr ergaben einen signifikanten Anstieg des PBI von 07.30 Uhr an mit einem Maximum um 12.30 Uhr und einem allmählichen Absinken desselben während der restlichen 24-h-Periode. Von der Annahme ausgehend, daß das PBI ein Ausdruck der Hormonsekretion ist, und bezugnehmend auf die Parallelität der täglichen Schwankungen zwischen Nebenniere und Schilddrüse, schließt dieser Autor auf einen die beiden Drüsen gemeinsam beeinflussenden übergeordneten Mechanismus.

Die ersten Untersuchungen mit radioaktivem Jod^{131} wurden von *Walfish* et al. (16) durchgeführt. Zur Hemmung der Schilddrüse mit Methimazol behandelten euthyreoten Versuchspersonen wurde mit J^{131} markiertes Thyroxin verabreicht. 48 Stunden nach der Gabe der Tracerdosis wurde während der folgenden 3 Tage um 08.00, 14.00, 20.00 und 02.00 Uhr das markierte Thyroxin gemessen. Die beobachteten Werte wurden in Prozent der jeweiligen 08.00-h-Werte angegeben, zu einer Kurve verbunden und einer theoretisch errechneten Kurve, die der effektiven HWZ der markierten Substanz entsprach, gegenübergestellt. Während die 08.00-h-Werte nicht signifikant von den theoretisch ermittelten abwichen, zeigten die folgenden um 14.00, 20.00 und 02.00 Uhr erhaltenen Werte progressiv größere Abweichungen von der postulierten Kurve. Die theoretisch ermittelte tägliche Abfallquote betrug 12%, d.h. ½% je Stunde. Die an den Versuchspersonen gemessenen Werte zeigten zunächst einen stündlichen Abfall von 1% von 08.00 bis 02.00 Uhr und in den folgenden 6 Stunden ein Ansteigen der Aktivität um etwa 1% je Stunde. Die Autoren erhielten mit J^{131} markiertem Serumalbumin die gleichen Resultate, d.h. Abfall der Aktivität von 08.00 bis 02.00 Uhr und Anstieg von 02.00 bis 08.00 Uhr. Sie führen deshalb die tägliche Schwankung der Thyroxinabfallquote auf Schwankungen des Plasmavolumens zurück.

Durch rein chemische Hormonjodanalysen, wie z.B. der Bestimmung des proteingebundenen Jodes, können immer nur statische Größen erfaßt werden. Die Anwendung von radioaktivem Jod^{131} erlaubt dagegen einen Einblick in dynamische Jodstoffwechselvorgänge. Voraussetzung für diese Untersuchung ist, daß der hormonale Jodbedarf gedeckt ist und ein Gleichgewicht zwischen Jodzufuhr und Jodausscheidung besteht. Damit ist die Konstanz des Gehaltes der Organsysteme und Flüssigkeitsräume an Jod und jodhaltigen Verbindungen gewährleistet. Dieses Gleichgewicht wird gesichert durch eine tägliche Jodaufnahme von 100 bis 200 γ (7). Es kann durch die Zufuhr jodhaltiger Verbindungen wie Arzneimittel und vor allem Röntgenkontrastmittel gestört werden. Mit Dosen von 40 bis 70 μ C wird eine pharmakodynamisch unwirksame Menge von 1 γ Jodid verabreicht. Jod^{131} wird wie anorganisches Jodid durch selektive Jodspeicherung zum größten Teil in der Schilddrüse aufgenommen und entsprechend den Gesetzen der Diffusion im ganzen extrazellulären Flüssigkeitsraum verteilt. Zusätzlich wird ein mehr oder weniger großer Prozentsatz in der Niere ausgeschieden. Eine Speicherung in anderen Organen ist vernachlässigbar gering. Dies erlaubt eine selektive Untersuchung der einzelnen Phasen des endogenen Jodstoffwechsels: vor allem der Jodidphase, d.h. dem Vorgang der Jodaufnahme durch Messung der

Aktivität über der Schilddrüse, und der Hormonphase, d.h. dem Umfang der Ausschüttung von radioaktivem Hormonjod in die Blutbahn durch Messung der Plasmatotalaktivität, des proteingebundenen RAI (PBI^{131}) und des Jodumsatzindex (Conversion ratio); letzterer ist der eine bestimmte Zeit nach der Applikation des Tracers in proteingebundener Form vorliegende Anteil der Gesamtplasmaaktivität. Routinemäßig wird dabei auf folgende Weise vorgegangen: Messung der Aktivität über der Schilddrüse nach 2, 24, 48 Stunden und Bestimmung der Gesamtplasmaaktivität, des proteingebundenen $Jodes^{131}$ und des Umsatzindex nach 48 Stunden. Die absoluten Werte (in Prozent der verabreichten Dosis) für bestimmte Zeiten sind hingegen auch für euthyreote Personen sehr großen Schwankungen unterworfen. Nach *Horst* (8) verteilen sich die Normalwerte nach 2 Stunden von 10 bis 30 % mit einem Mittelwert M = 19 %, nach 24 Stunden von 15 bis 60 % (M = 45 %) und nach 48 Stunden von 15 bis 60 % (M = 45 %). Die Normalwerte für die 48-h-Gesamtplasmaaktivität liegen zwischen 0,02 und 0,25 % der verabreichten Dosis je Liter Plasma, diejenigen für das PBI^{131} unter 0,25 % je Liter Plasma (9), was ungefähr einem normalen Umsatzindex von 100 % nach 48 Stunden entspricht.

Methoden

1. Versuchspersonen

Für die Untersuchungen wurden 10 gesunde Versuchspersonen im Alter von 23 bis 32 Jahren ausgewählt, die anamnestisch keine Zeichen irgendwelcher endokriner Störungen aufwiesen und bei welchen nach genauer Befragung der Verdacht einer Einnahme von die Schilddrüsenfunktion beeinflussenden Substanzen ausgeschlossen werden konnte. 8 Probanden waren Medizinstudenten, 2 Chemiestudenten; 8 Schweizer und 2 Amerikaner. Die Probanden wurden angehalten, ihren normalen täglichen Beschäftigungen unter Vermeidung ungewöhnlicher seelischer und körperlicher Belastungen nachzugehen.

2. Methodik der J^{131}-Messung

Die Messungen der J^{131}-Aufnahme durch die Schilddrüse erfolgten 2, 4, 8, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 40 und 48 Stunden nach der Einnahme des Tracers um 07.30, d.h. um 09.30, 11.30, 15.30, 19.30 und 23.30 Uhr des 1. Tages, um 07.30, 11.30, 15.30, 19.30 und 23.30 Uhr des 2. Tages und die letzte Messung um 07.30 Uhr des 3. Tages. Kubitalvenenblut für die Bestimmung der Plasmatotal- und der Trichloressigsäurepräzipitataktivität wurde um 11.30, 19.30 und 23.30 Uhr des 1. Tages, um 07.30 und 19.30 Uhr des 2. Tages und um 07.30 Uhr des 3. Tages entnommen.

Die Radiojodmessungen wurden nach dem im Isotopenlabor des Universitätsröntgeninstitutes Basel (*Lüthy*) üblichen Verfahren durchgeführt. Die Probanden erhielten in nüchternem Zustand eine Tracerdosis von 40 bis 70 μ C trägerarmem Jod^{131} per os. Die Aktivität des Präparates wurde zuvor in einem Halsphantom unter gleichen geometrischen Verhältnissen wie nachher bei den Versuchspersonen gemessen und nach Abzug des Nulleffektes (60 bis 120 Counts/min) in Counts je Minute ange-

geben. Der Szintillationszähler wurde in einem Abstand von 45 cm von der Versuchsperson aufgestellt. Einstellpunkt war das Cricoid. Die mit Hilfe eines Gammarohres gemessene Aktivität des mittleren Drittels des Oberschenkels, die praktisch der extrathyreoidalen Weichteilaktivität entspricht, wurde von der über der Schilddrüse gemessenen Aktivität subtrahiert. Diese Werte wurden unter Berücksichtigung des physikalischen J^{131} Zerfalls (HWZ 8d) in Prozent des Phantomwertes angegeben.

Für die J^{131}-Bestimmungen im Blut entnahmen wir jeweils 12 ccm Kubitalvenenblut. Dieses wurde zentrifugiert und je 2 ccm Plasma in 2 Plastikröhrchen pipettiert. Ein Röhrchen diente der Messung der Plasmatotalaktivität. Die anderen 2 ccm wurden vorerst mit 2 ccm 20% Trichloressigsäure versetzt, zentrifugiert, der Überstand verworfen und dieselbe Prozedur noch zweimal mit 10% Trichloressigsäure wiederholt (9). Die Aktivität im Plasma (totales Jod^{131}) und diejenige im Trichloressigsäurepräzipitat (PBI^{131}) wurden mit einem Bohrlochszintillationszähler (Nulleffekt 250 bis 280 counts/min) gemessen. Der prozentuale Anteil des PBI^{131} am $Plasmatotaljod^{131}$ ergab den Jodumsatzindex.

3. Statistische Auswertung

Um den Nachweis eines für alle 10 Versuchspersonen und somit auch für die Gesamtpopulation der diese entnommen wurden, gemeinsamen Verlaufes der täglichen Schwankung der Aktivität über der Schilddrüse zu erbringen, wurden die Resultate eingehend statistisch analysiert. Für jede Meßzeit errechneten wir Mittelwert, Standardabweichung und Streuung. Die Differenzen der Mittelwerte wurden mit Hilfe des t-Tests auf Signifikanz geprüft. Standardabweichung und Streuung wurden nach folgender Formel berechnet (17):

$$s^2 = \frac{\sum (X - M)^2}{n - 1}$$

wo, s^2 = Streuung, n = Anzahl der Variablen, n–l = Freiheitsgrad, X = Variable, M = Mittelwert, $\Sigma\ (X–M)^2$ = Summe der Quadrate der Abweichungen der Variablen vom Mittelwert und s = Standardabweichung.

Bei der Untersuchung der Signifikanz der Mittelwertdifferenzen prüften wir, ob die beiden Stichproben nur zufällig in ihren Mittelwerten und Standardabweichungen differierten, was praktisch identisch ist mit der Prüfung der Nullhypothese für $M_1–M_2 = 0$ unter der Voraussetzung, daß $s_1 = s_2 = s$. Da in unserem Versuch die Stichproben sehr klein sind, d.h. $n < 30$, folgt die Stichprobenverteilung nicht mehr der Normal- (c-), sondern der t-Verteilung. Da außerdem die Standardabweichung der Population, der die Probanden entnommen wurden, unbekannt ist, dienten die beiden Stichproben der Schätzung der Standardabweichung (s_{est}). Letztere errechnet sich nach folgender Formel:

$$s_{est} = \sqrt{\frac{\sum (X_1 - M_1)^2 + \sum (X_2 - M_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

wo, $n_1 + n_2 - 2$ = Freiheitsgrad (Summe der Freiheitsgrade beider Stichproben).

Die Formel für den Standardwert t lautet:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}} = \frac{M_1 - M_2}{s\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Ist $p < 0{,}05$ (Tabellen nach *Student* [22]), kann die Nullhypothese ($M_1 - M_2 = 0$) zugunsten der Alternativhypothese ($M_1 - M_2 \lesssim 0$) verworfen werden, d.h. die Differenz der beiden Mittelwerte ist signifikant.

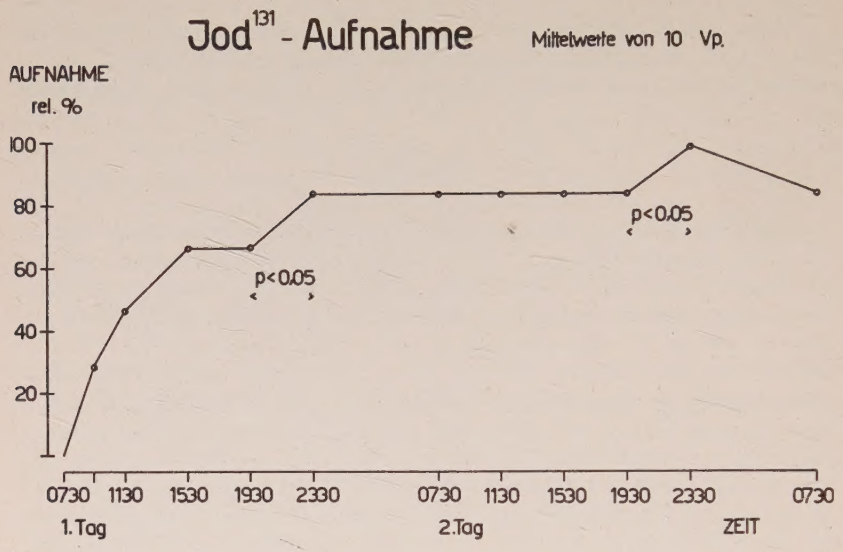
Resultate

Die Tabelle 1 zeigt die Resultate von 110 Messungen an 10 Probanden zu verschiedenen Zeiten. Da die absoluten Werte (in Prozent der verabreichten Dosis) der Schilddrüsenaufnahme innerhalb eines bestimmten Zeitpunktes schon physiologischerweise eine große Streuungsbreite aufweisen, wurden in jeder Jodaufnahmekurve alle absoluten Werte in Prozenten des individuellen Höchstwertes einer Kurve ausgedrückt. Diese relativen Werte sind auf der Tabelle unter den zugehörigen absoluten Werten aufgeführt. Die absoluten Werte für die den Routineuntersuchungen entsprechenden Zeiten, d.h. 2,24 und 48 Stunden nach Einnahme des Tracers, weichen nur in 2 Einzelwerten (die 2-h-Werte 5,9% [P.M.] und 8,8% [W.R.]) von den bereits erwähnten Normalbereichen für diese Zeiten ab (2-h-Werte 10 bis 30%, 24-h-Werte 15 bis 60%, 48-h-Werte 15 bis 60%) (8). Die höchsten absoluten Werte jeder Kurve wurden bei 8 Vp. nach 40 Stunden, d.h. um 23.30 Uhr des 2. Tages, bei 1 Vp. (P.M.) nach 36 Stunden, d.h. um 19.30 Uhr des 2. Tages und bei 1 Vp. (J.K.) bereits nach 32 Stunden, d.h. um 15.30 Uhr des 2. Tages gemessen. Der höchste Wert für die J^{131}-Aufnahme betrug 60,6% (K.B. um 23.30 Uhr des 2. Tages). Diese absoluten Höchstwerte würden bei keiner Versuchsperson durch die J^{131} Routineuntersuchung erfaßt.

Tabelle 2 enthält die Resultate der statistischen Analyse, wobei Mittelwert, Standardabweichung, Streuung, Normalbereich ($X \pm 2s$) und die Anzahl der Einzelwerte, die außerhalb des Normalbereiches lagen, berechnet wurden. Bei der Berechnung wurden nur die relativen Werte berücksichtigt.

Die 11 Mittelwerte der Tabelle 2 wurden nach der oben erwähnten Methode auf Signifikanz geprüft und die Resultate in Tabelle 3 wiedergegeben. t bezeichnet den Standardwert der Mittelwertdifferenz, p die Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese (M_1–$M_2 = 0$) bei einem Verläßlichkeitsniveau von 0,05%. Nach den Tabellen von *Student* (22) entspricht das 0,05%-Niveau bei einem Freiheitsgrad von 18 einem $t = 2{,}1009$ ($t_{0{,}05} = 2{,}1009$), so daß für alle errechneten t-Werte, die größer als 2,1009 sind, die Nullhypothese weniger als 0,05% Wahrscheinlichkeit hat. Die beiden wichtigsten Mittelwertdifferenzen von 19.30 bis 23.30 Uhr des 1. Tages (5–4 der Tabelle) und des 2. Tages (10–9 der Tabelle) sind sogar auf dem 0,005%-Niveau bzw. 0,02%-Niveau signifikant.

Auf Grund dieser statistischen Analyse läßt sich nunmehr der genaue Verlauf der Jodaufnahmekurve der Thyreoidea an Hand der Mittelwerte aufzeichnen (Abb. 1).



Die Kurve zeigt zunächst einen von 07.30 Uhr mit zunehmender Zeit als Exponentialfunktion derselben langsamer erfolgenden Anstieg der Radioaktivität über der Schilddrüse bis um 15.30 Uhr. Dem immer auf gleicher Höhe verlaufenden Plateau von 15.30 bis 19.30 Uhr folgt dann ein signifikanter Anstieg der Aktivität bis um 23.30 Uhr. Die um 07.30, 11.30, 15.30 und 19.30 Uhr des 2. Tages erhaltenen Mittelwerte zeigen untereinander und gegenüber dem um 23.30 Uhr des 1. Tages erhobenen Mittelwert keine signifikanten Unterschiede. Dagegen erfolgt wiederum zwischen 19.30 und 23.30 Uhr des 2. Tages ein dem 1. Tag genau entsprechender signifikanter Anstieg der Radioaktivität, dem ein ebenfalls signifikanter Abfall von 23.30 bis 07.30 Uhr folgt. Über den Verlauf der Jodaufnahmekurve während der 2. Hälfte der Nacht, d.h. von 23.30 bis 07.30 Uhr, kann nichts Genaueres ausgesagt werden, da während dieser Periode keine Messungen durchgeführt wurden.

Auf Tabelle 4 sind die Resultate der Bestimmungen des totalen Plasmajod^{131}, des proteingebundenen J^{131} und des Umsatzindex wiedergegeben. Alle Werte fallen in den Bereich der Norm. Die Resultate können hingegen nicht für die Untersuchungen der täglichen Schwankung der Schilddrüsenfunktion herangezogen werden, da die Werte untereinander sehr große Streuungen aufweisen und sich die einzelnen Kurven auch durch die üblichen statistischen Methoden nicht miteinander vergleichen lassen.

Tabelle 1

Resultate der J^{131}-Aufnahme aller 10 Versuchspersonen

		1. Tag					2. Tag					3. Tag
		09.30	11.30	15.30	19.30	23.30	07.30	11.30	15.30	19.30	23.30	07.30
G.S.	a	14,7	26,2	37,9	38,8	43,7	41,4	44,5	47,7	49,5	56,7	43,2
	b	26,0	46,4	67,0	68,5	77,0	73,0	78,6	84,1	87,2	100,0	76,2
H.W.	a	11,5	13,4	25,9	32,4	36,0	37,5	36,8	37,6	40,1	42,1	39,1
	b	27,3	31,8	61,5	76,8	85,2	89,0	87,2	89,3	95,0	100,0	93,0
C.S.	a	10,4	14,0	22,1	26,8	28,2	27,0	28,9	30,6	31,9	35,5	28,6
	b	29,3	39,4	62,3	75,5	79,5	76,0	81,5	86,2	89,8	100,0	80,5
P.M.	a	5,8	11,6	13,5	20,9	26,2	27,6	27,2	28,8	35,1	31,3	27,3
	b	16,5	33,0	38,4	59,4	74,7	78,6	77,5	82,0	100,0	89,0	78,0
W.R.	a	8,8	17,2	23,5	29,1	32,1	29,0	32,7	27,5	30,7	36,6	32,1
	b	24,0	47,0	64,0	79,5	87,7	79,2	89,0	75,0	83,7	100,0	87,7
J.R.	a	20,6	34,7	44,3	43,8	49,5	50,1	54,8	53,1	56,0	57,6	51,8
	b	35,8	60,2	77,0	76,0	86,0	87,0	95,0	92,5	97,0	100,0	90,0
J.K.	a	15,7	25,7	36,8	34,2	42,1	37,7	40,2	46,5	46,1	43,2	40,3
	b	33,8	55,2	79,3	73,8	90,8	81,0	86,8	100,0	99,2	93,0	87,0
H.S.	a	23,2	32,8	48,0	45,2	52,8	49,2	46,6	52,3	44,1	57,2	47,8
	b	40,5	57,0	83,8	79,0	92,0	86,0	81,5	91,5	77,0	100,0	83,6
P.D.	a	15,3	24,5	31,0	36,2	37,4	38,8	34,6	37,2	42,4	44,3	37,2
	b	34,5	55,0	70,0	82,0	84,0	87,5	78,0	84,0	95,5	100,0	84,0
K.B.	a	11,3	22,4	36,8	43,2	47,0	47,1	47,6	52,6	48,0	60,6	49,7
	b	18,6	37,0	60,7	71,2	77,8	78,0	78,6	86,8	79,0	100,0	82,0

a = absolute Werte der J^{131}-Aufnahme in Prozent der verabreichten Dosis.
b = relative Werte in Prozent des höchsten individuellen Wertes.

Tabelle 2

Analyse von 110 J^{131}-Aufnahmewerten in rel. Prozenten der 10 Versuchspersonen

	1. Tag					2. Tag					3. Tag
	09.30	11.30	15.30	19.30	23.30	07.30	11.30	15.30	19.30	23.30	07.30
Anzahl der Einzelwerte	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mittelwerte	28,6	46,2	66,4	74,2	83,5	81,5	83,4	87,1	90,3	98,2	84,2
Streuung	92,21	109,36	161,99	42,38	35,65	31,68	34,35	45,74	69,45	15,27	28,09
Standard-abweichung	9,60	10,46	12,73	6,51	5,97	5,63	5,82	6,76	8,33	3,91	5,30
Normal-bereich $X \pm 2s$	9,42 – 47,84	25,25 – 67,15	40,95 – 91,85	61,16 – 87,20	71,53 – 95,41	70,27 – 92,79	71,74 – 95,00	74,11 – 100,67	73,67 – 107,00	90,39 – 106,01	73,60 – 94,84
Anzahl der Einzelwerte außerhalb des Normal-bereiches	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0

Tabelle 3

Signifikanz der Mittelwertdifferenzen

$p < 0{,}05$, wo $t_{0,05} = 2{,}1009$ (t = Standardwert)

Mittelwert-differenz	t	p	Mittelwert-differenz	t	p
2–1	3,920	< 0,05	8–4	4,378	< 0,05
3–2	3,877	< 0,05	9–4	4,833	< 0,05
4–3	1,721	> 0,05	11–4	3,774	< 0,05
5–4	3,326	< 0,05	8–5	1,256	> 0,05
6–5	0,759	> 0,05	9–5	2,120	< 0,05
7–6	0,716	> 0,05	10–5	6,526	< 0,05
8–7	1,332	> 0,05	8–6	2,016	> 0,05
9–8	0,942	> 0,05	9–6	2,770	< 0,05
10–9	2,700	< 0,05	10–6	7,706	< 0,05
11–10	6,704	< 0,05	11–6	1,102	> 0,05
3–1	13,897	< 0,05	9–7	7,204	< 0,05
5–3	3,839	< 0,05	10–7	6,659	< 0,05
6–3	6,881	< 0,05	11–7	0,333	> 0,05
7–3	3,830	< 0,05	10–8	4,477	< 0,05
6–4	2,702	< 0,05	11–8	1,082	> 0,05
7–4	3,317	< 0,05	11–9	1,967	> 0,05

1. Tag 1 = 09.30, 2 = 11.30, 3 = 15.30, 4 = 19.30, 5 = 23.30 Uhr.
2. Tag 6 = 07.30, 7 = 11.30, 8 = 15.30, 9 = 19.30, 10 = 23.30 Uhr.
3. Tag 11 = 07.30 Uhr.

Tabelle 4

J^{131}-Bestimmungen im Blut

Vp.		1. Tag			2. Tag		3. Tag
		11.30	19.30	23.30	07.30	19.30	07.30
G.S.	1.	1,82	0,33	0,17	0,13	0,03	0,025
	2.	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
	3.	2	6	10	11	38	80
H.W.	1.	1,95	0,57	0,26	0,07	0,023	0,02
	2.	0,04	0,01	0,009	0,009	0,015	0,013
	3.	31,8	2,4	3,4	13	68	65
C.S.	1.	2,56	0,54	0,44	0,114	0,057	0,02
	2.	0,092	0,039	0,008	0,007	0,01	0,006
	3.	3,07	7,5	2,06	6,7	18	32
P.M.	1.	2,43	0,94	0,57	0,59	0,09	0,075
	2.	0,09	0,06	0,034	0,04	0,05	0,075
	3.	4	6	6	6,9	58	100
W.R.	1.	2,7	0,79	0,51	0,22	0,1	0,06
	2.	0,13	0,048	0,06	0,04	0,038	0,054
	3.	4	6	12	22,4	38,5	86
J.R.	1.	2,16	0,435	0,391	0,107	0,098	0,087
	2.	0,08	0,045	0,22	0,017	0,065	0,06
	3.	3,7	10,5	6	16	66	80
J.K.	1.	1,8	0,52	0,27	0,15	0,048	0,054
	2.	0,048	0,025	0,018	0,015	0,033	0,048
	3.	2,7	4,8	6,6	10,4	70	89
H.S.	1.	1,76	0,31	0,136	0,07	0,07	0,076
	2.	0,068	0,022	0,030	0,044	0,059	0,064
	3.	4	7	22,5	64,5	84	85
P.D.	1.	1,29	0,34	0,097	0,022	0,041	0,03
	2.	0,019	0,006	0,011	0,015	0,018	0,03
	3.	1,5	2	12	7	46	100
K.B.	1.	1,95	0,367	0,27	0,09	0,129	0,141
	2.	0,044	0,018	0,017	0,021	0,099	0,119
	3.	2,3	5	6,5	24	83	85

1. Plasmatotal Jod^{131}.
2. PBI^{131} in Prozent der Dosis je Liter.
3. Umsatzindex in Prozent.

Diskussion

Die Untersuchungen zeigen daß die Jodaufnahme der Schilddrüse einem täglichen Rhythmus unterworfen ist, der in einem signifikanten Anstieg der Jodaufnahme in der Zeit zwischen 19.30 und 23.30 Uhr besteht. Die Messung der J^{131} Aufnahme allein ist eine unzureichende Methode, um einen Einblick in die endokrine Funktion der Schilddrüse zu gewinnen. Der Jodumsatz, d.h. der Einbau des Jodids in die Hormone, kann damit nicht vollständig erfaßt werden. Die Resultate lassen auch keine Vergleiche mit den bereits erwähnten PBI-Bestimmungen anderer Autoren zu. Unsere Ergebnisse stimmen mit denjenigen von *Auerbach* insofern nicht überein, als dieser einen signifikanten Anstieg des PBI von 07.30 bis um 12.30 Uhr und einen Abfall während der restlichen 24-h-Periode nachweisen konnte, die Radioaktivität über der Schilddrüse aber während dieser Zeit keine signifikanten Unterschiede zeigt. Der Vergleich beider Kurven könnte allenfalls vermuten lassen, daß das während der Nacht vermehrt aufgenommene Jod einen erhöhten Jodeinbau in die Hormone bedingt und damit zu einem erhöhten PBI am darauffolgenden Tag führt. Dies kann aber auf Grund unserer Untersuchungen nicht entschieden werden, da aus bereits erwähnten Gründen die Blutbefunde nicht berücksichtigt werden konnten. Zudem führten wir keine Untersuchungen auf RAI im Urin durch. Um so bemerkenswerter ist die Tatsache, daß der Anstieg der RAI-Aufnahme der Schilddrüse mit der Zeit der geringsten Aktivität der Nebennierenrinde zusammenfällt. Es besteht also keine Parallelität der Tagesschwankung bezüglich der Radiojodaufnahme wie beim PBI.

Andere Faktoren, die bei der Beurteilung der täglichen Schwankung der Schilddrüsenfunktion außerdem mitberücksichtigt werden müssen, sind unter anderem die Veränderungen des Plasmavolumens und der Nierenfunktion. *Renbourn* (18) wies auf signifikante tägliche einem bestimmten Zyklus folgende Schwankungen des Hämoglobins, des Hämatokrits und des Plasmaproteins hin, wobei die Differenzen bis zu 10% und mehr betragen. Zu ähnlichen Feststellungen kamen *Walfish* et al. (16) mit J^{131} markiertem Thyroxin und Serumalbumin (siehe oben). Eine Verminderung der Sekretionsleistung der Niere während der Nacht wurde schon von verschiedenen Autoren beobachtet (19, 20, 21). Nimmt man an, daß die Jodclearance der Niere während der Nacht herabgesetzt ist, so liegt es nahe, die vermehrte Jodaufnahmefähigkeit der Schilddrüse auf den erhöhten Anfall von anorganischem Jod in den Flüssigkeitsräumen zurückzuführen. Diesbezügliche Untersuchungen liegen aber zurzeit noch keine vor.

Ursache und Bedeutung der gefundenen Tagesschwankung der Jodaufnahme der Schilddrüse bleiben unklar. Es muß angenommen werden, daß diese vorwiegend durch extrathyreoidale Faktoren bedingt ist, wobei den täglichen Veränderungen des Plasmavolumens und der Nierenfunktion die größte Bedeutung zukommt. Ebensowenig lassen unsere Resultate sichere Schlüsse über Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Schilddrüse zu.

Zusammenfassung

Bei 10 gesunden Versuchspersonen wurden während 2 Tagen die J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse gemessen und J^{131}-Bestimmungen im Blut durchgeführt. Die J^{131}-Aufnahme der Schilddrüse zeigt eine tägliche Schwankung, die in einem signifikanten Anstieg in der Zeit zwischen 19.30 und 23.30 Uhr besteht. Die Blutbefunde konnten nicht verwertet werden.

Herrn PD Dr. *H. Lüthy*, Strahlenphysikèr am Universitätsröntgeninstitut Basel, unter dessen Leitung ich die J^{131}-Bestimmungen durchführte, möchte ich für seine Hilfe herzlich danken. Fräulein *Huber* und Fräulein *Ehrsam* sei für ihre Bemühungen bei der Präparation des Blutes für die J^{131}-Messungen sowie meinen Kollegen, die sich mir als Versuchspersonen zur Verfügung gestellt haben, der beste Dank ausgesprochen.

Zu besonderem Dank bin ich schließlich Herrn PD Dr. *A. Walser*, Oberarzt der II. Med. Abteilung des Bürgerspitals Basel, verpflichtet, unter dessen Leitung und Aufsicht die ganze Arbeit entstand.

1. *Tingley, T. O., Moriss, A. W.* und *Hill, S. R.:* Studies on diurnal variation and responses to emotional stress of the thyroid gland. Clin. Res. *6:* 134 (1958).
2. *Schatz, D. L.* und *Volpé, R.:* Lack of diurnal variation in the level of serum PBI. J. clin. Endocrin. Metab. *19:* 1495 (1959).
3. *Margolese, M. S.* und *Golub, O. J.:* Daily fluctuation of the serum PBI level. J. clin. Endocrin. Metab. *17:* 849 (1957).
4. *Volpé, R., Vale, J.* und *Johnston, M. W.:* The effects of certain physical and emotional tensions and strains on fluctuation in the level of serum PBI. J. clin. Endocrin. Metab. *20:* 415 (1960).
5. *Heiger, A.:* Influence of ACTH on PBI with respect to diurnal variation. Inaugural-Dissertation (Basel, 1959).
6. *Auerbach, N.:* Diurnal variation in the level of serum protein bound jodine in humans. Inaugural-Dissertation (Basel, 1961).
7. *Riggs:* Quantitative aspects of iodine metabolisme in man. Brit. Pharm. Rev. *4:* 284 (1952).
8. *Horst, U.:* Therap. Berichte *28:* 217 (1956).
9. *Klein, W.:* Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960).
10. *Pincus, G.:* A diurnal rhythm in the urinary excretion of ketosteroids by young man. J. clin. Endocrin. Metab. *3:* 195 (1943).
11. *Tyler, F. M., Migeon, C., Thorentin, A. A.* und *Samuels, L. T.:* Diurnal variation of 17 hydroxycorticoid levels in plasma. J. clin. Endocrin. Metab. *14:* 774 (1954).
12. *Laydlaw, J. C., Jenkins, D., Reddy, W. J.* und *Jakobson, T.:* The diurnal variation in adrenocortical secretion. J. clin. Invest. *33:* 450 (1954).
13. *Perry, W. F.:* The action of cortisone and ACTH on thyroid function. Endocrinol. *49:* 284 (1951).
14. *Kuhl, W. J.* und *Ziff, M.:* Alteration of thyroid function by ACTH and cortisone. J. clin. Endocrin. Metab. *12:* 554 (1952).
15. *Russfield, A. B.:* The endocrine glands after bilateral adrenalectomy compared with those in spontaneous adrenal insufficiency. Cancer *8:* 523 (1955).
16. *Walfish, P. G.:* A diurnal pattern in the rate of disappearance of J^{131}-labeled l-Thyroxin from the serum. J. clin. Endocrin. Metab. *21:* 582 (1961).
17. *Henrysson, Haseloff, Hoffmann:* Kleines Lehrbuch der Statistik (De Gruyter, Berlin, 1960).
18. *Renbourn, E. T.:* Variation, diurnal and over longer periods of time, in blood hemoglobins, hematocrit, plasmaproteins, erythrocyte sedimentation rate and blood chloride. J. Hygiene *45:* 455 (1947).
19. *Norn, M.:* Untersuchungen über das Verhalten des Kaliums im Organismus und über Schwankungen der Kalium-, Natrium-, Chloridausscheidung im Laufe des Tages. Scand. Arch. f. Physiol. *55:* 184 (1929).

20. *Stanbury, S. W.* and *Thomson, A. E.:* Diurnal variation in electrolyte excretion. Clin. Sci. *10:* 267 (1961).
21. *Sirota, J. H., Baldwin, D. S.* and *Villareal, H.:* Diurnal variation of renal function in man. J. clin. Invest. *29:* 187 (1950).
22. *Documenta Geigy:* 6. Auflage, S. 32 (1960).

Curriculum vitae

Am 2. August 1936 in Basel geboren, besuchte ich nach der Primarschule in Basel das Humanistische Gymnasium, wo ich meine Schulausbildung im Frühjahr 1955 mit der Maturitätsprüfung abschloß. Im April 1955 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel, bestand im Herbst 1956 die naturwissenschaftliche und im Herbst 1957 die anatomisch-physiologische Prüfung für Ärzte und beendete nach einem halbjährigen Studienaufenthalt im 3. klinischen Semester (1958) an der medizinischen Fakultät Paris mein Studium im Mai 1961 mit dem medizinischen Staatsexamen.